

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Коноваловой Валерии Владиславовны «Нуклеофильные превращения пятичленных 2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Актуальность исследования. Поиск новых классов соединений, обладающих биологической активностью, является одной из важнейших задач современной синтетической органической химии. Среди привилегированных скаффолдов особое место занимают производные изохинолина, особенно частично гидрированные. Это очень распространенный в природе класс алкалоидов, обладающих широким спектром биологической активности. Не менее важным является разработка новых синтетических методов, особенно на основе коммерчески доступных или легко синтезируемых исходных соединений. В качестве таких в диссертации используются 2,3-диоксогетероциклы и гетероциклические енамины.

Работа Валерии Владиславовны Коноваловой поддержана грантами РФФИ и Советом по грантам при Президенте РФ.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Коноваловой В. В. сомнений не вызывает.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Работа построена классически. Рукопись включает введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, результаты биологических испытаний (выделенные в отдельную главу), общее заключение по работе, список использованных источников литературы (352 ссылки на работы отечественных и зарубежных ученых, включая публикации автора) и

приложения. Работа изложена на 389 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц и 91 рисунок.

Во введении соискателем обоснована актуальность рассматриваемой темы, сформулирована главная цель работы, предложены пути ее достижения, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Обзор литературы (41 страница, 163 ссылки) написан хорошим языком, разумно структурирован и представлен в достаточно логичной форме для целей, поставленных в работе. В обзоре обобщены данные по взаимодействию пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с разнообразными нуклеофилами, в ходе которых происходит первоначальное образование связи С–С. Из обзора следует четкая программа действий, которая последовательно реализуется в ходе выполнения диссертации.

Во второй главе изложены основные результаты, полученные автором, содержащие необходимые для диссертационной работы элементы научной новизны, а также теоретической и практической значимости.

Диссертация представляет собой комбинацию химии двух пермских школ: проф. Андрейчикова – химия фурандионов и других пятичленных 2,3-диоксогетероциклов и проф. Шкляева – енамины и изохинолины.

К основным результатам работы, обладающим научной новизной и теоретической значимостью можно отнести следующие положения и разработки диссертанта:

- автором впервые проведено исследование превращений пятичленных кислород- и азотсодержащих 2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов, позволившее установить основные закономерности процессов рециклизаций и гетероциклизаций таких дикарбонильных гетероциклов;
- одна из успешных разработок автора - методология введения ароилпирувоильного и ароилуксусного фрагментов в структуру

гетероциклических енаминов ряда 1-метил-3,4-дигидроизохинолина, 1-метил-2-азаспиро[4.5]дец-1-ена и основания Фишера;

- диссертант показал, что строение образующихся продуктов реакции пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с гетероциклическими енаминами зависит от природы и структуры исходных реагентов;
- также автор открывает большие перспективы использования 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона в качестве источника оксалильного фрагмента в реакциях с 1-замещенными 3,4-дигидроизохинолинами и 1-замещенными 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами;
- кроме того разработаны и успешно осуществлены новые эффективные методы синтеза бис-спиро-гетероциклических и мостиковых систем.

Тем не менее, несмотря на разнообразие полученных структур, трудно найти направление превращений, которое было бы невозможно предсказать заранее.

В третьей главе работы (экспериментальная часть) приводятся ссылки на получение исходных соединений, методики синтезов и физико-химические данные полученных веществ, а также спектральные характеристики новых соединений.

В четвертой главе соискателем приводятся данные биологических испытаний полученных соединений и показано, что некоторые из них обладают анальгетической и противовоспалительной активностью, превышающей таковую у препаратов сравнения.

Достоверность результатов не вызывает сомнений. Практически все соединения были выделены препаративно, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи ИК-спектров, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектров, данных элементного и рентгеноструктурного анализа.

Практическая значимость работы связана с разработкой методов синтеза ранее неизвестных разнообразных гетероциклических систем, а

также с тем, что среди полученных в работе соединений найдены обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью (глава 4) и проявляющие флуоресцентные свойства с практически полезным спектром, что может быть использовано для создания новых органических флуоресцентных материалов на их основе (глава 2).

Работа прошла серьезную апробацию. По теме исследования опубликована 21 статья, но, к сожалению, все статьи в низкорейтинговых журналах, таких как «Химико-фармацевтический журнал», «Журнал органической химии» и «Arkivoc». Материалы диссертации представлены на ряде международных конференций. Кроме того имеется 7 патентов РФ на изобретения.

Представленные публикации в научных изданиях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат диссертации в целом отражает суть проделанной работы.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Коноваловой В.В. выполнена с привлечением комплекса современных физических и физико-химических методов исследования (спектроскопия ИК, ЯМР УФ, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ), что обуславливает достоверность полученных экспериментальных данных. Интерпретация автором полученных результатов логична и определена. Выводы не вызывают сомнений.

Замечания по содержанию и оформлению работы.

Диссертационная работа представляет собой большое, интересное исследование. Автору удалось успешно решить поставленные задачи, однако при ознакомлении с рукописями диссертации и автореферата, возникли следующие вопросы и замечания:

1. В диссертации порядка сорока раз встречается фраза (пример со стр. 215): «Соединение (**3b**) синтезировали аналогично». Чтобы избежать многократного повторения подобных фраз, необходимо было изначально при описании методики озаглавить ее, например, так: «Общая методика синтеза соединений **3a,b**» и так же во всех остальных случаях (стр. 216, 219, 220, 222, 229, 230, 231, 239, 240, 242, 244, 248, 249, 250, 251, 253, 255, 257, 258, 259, 266, 269, 270, 274, 279, 282, 285, 291, 296, 306, 312, 314, 317, 319, 321, 322, 325).
2. Кроме того, в рукописи диссертации допущен ряд опечаток, неточностей и просто неудачных выражений. Так (стр. 12), присутствует фраза: «...разработаны новые эффективные методы прямой функционализации sp^3 -гибридизированной C–H связи алкильного заместителя 2-алкилазааренов, не требующие использования труднодоступных, дорогих и опасных реагентов и растворителей.» Что значит гибридная связь? Неудачна и вторая часть этой фразы. Фраза на стр. 68: «...Оптическая активность данных соединений (5) позволяет использовать их в индивидуальном виде...». На странице 179 написано: «В кристаллической упаковке присутствует система внутримолекулярных водородных связей с участием групп CONH₂, OH и C3'=O, C4''=O...», а эти группы внутримолекулярно не связаны вообще.
3. Автор пишет об алкалоидах и природных соединениях, но в диссертации я не нашел ни одного примера синтеза природных соединений.
4. Весьма скромные публикации для докторской диссертации: всего 21 статья, в основном, ЖОрХ.
5. Объем диссертации, мне кажется, искусственно раздут. Характеристики веществ следовало бы свести в таблицы.

6. Очень мало ссылок на работы последних пяти лет, причем большинство таких ссылок на работы Пермских ученых. Это не очень хорошо, так как создается впечатление, что интерес к теме остался только в Перми.

Приведенные в отзыве замечания не снижают высокого научного уровня диссертационной работы и не умаляют ее ценности.

Диссертационная работа Коноваловой В.В. «Нуклеофильные превращения пятичленных 2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, согласно пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842) так как является законченной научно-квалификационной работой, имеющей фундаментальное значение для развития химии азотсодержащих гетероциклических соединений, а ее автор – Валерия Владиславовна Коновалова заслуживает присуждения ей искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой химии
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет»,
доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия),
профессор

Александр Викторович Аксенов

Адрес: Россия, 355009, Ставрополь, ул. Пушкина, 1,
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный
университет», кафедра химии.
Тел.: (8652) 33-08-56
e-mail: alexaks05@rambler.ru
12. 11. 2016 г.

